

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Zur Beeinflussung der Blutgerinnung durch tierische Gifte
(nach Versuchen am Gesamttier).

INAUGURAL - DISSERTATION

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

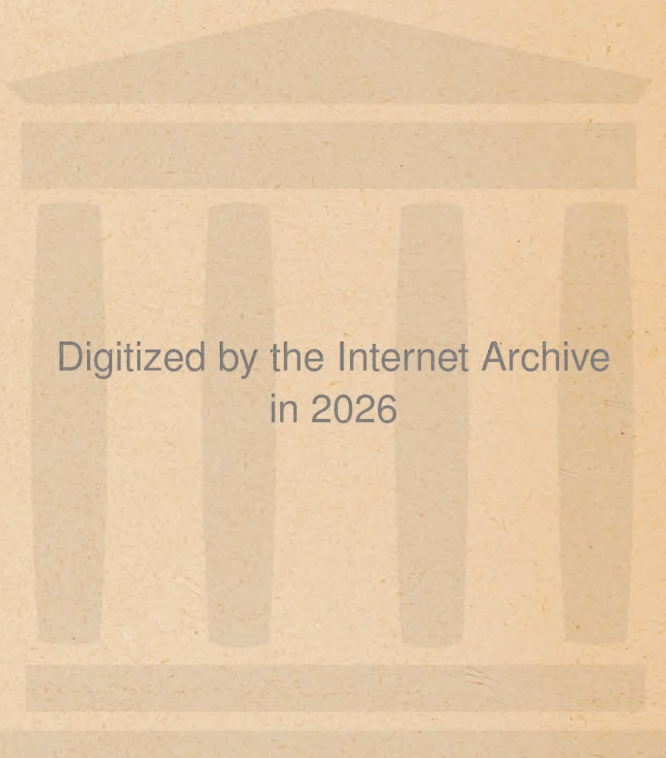
vorgelegt von

Wolfgang Redelberger

aus Schweinfurt (Main)

Würzburg 1958

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0244

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Zur Beeinflussung der Blutgerinnung durch tierische Gifte
(nach Versuchen am Gesamttier).

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wolfgang Redelberger

aus Schweinfurt (Main)

Würzburg 1958

Referent: Privatdozent Dr. E. Habermann

Korreferent: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Tag der Promotion: 1.10. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meiner Mutter

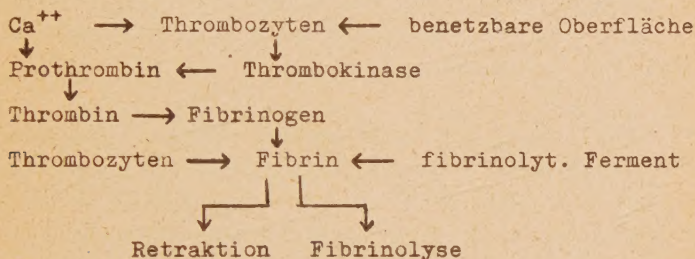
INHALTSÜBERSICHT

I. Einleitung	S. 1
II. Experimenteller Teil	S. 5
A. Methodik	
a. Bestimmung der Blutungszeit an der Maus	S. 5
b. Bestimmung der Gerinnungszeit an der Maus	S. 7
c. Versuche am Kaninchen	S. 8
d. Substanzen	S. 9
B. Versuche	S. 10
1. an der Maus	S. 10
a. Heparin (Vetren)	S. 10
b. Thrombin	S. 10
c. Trypsin und Chymotrypsin	S. 11
d. Bothrops-jararaca-Gift	S. 11
e. thrombinartiger Faktor von Bothrops-jararaca - Gift	S. 12
f. Botropase	S. 12
g. Crotalus terrificus-Gift	S. 13
h. Vipera russelli-Gift	S. 13
i. Naja tripudians-Gift	S. 13
j. Bienengift	S. 14
k. Phospholipase A aus Bienengift	S. 14
l. Fraktion I aus Bienengift	S. 14
2. am Kaninchen	S. 14
a. Thrombin	S. 14
b. Bothrops-jararaca-Gift	S. 14
c. thrombinartiger Faktor von Bothrops-jararaca - Gift	S. 15
d. Botropase	S. 15
III. Diskussion	S. 16
IV. Zusammenfassung	S. 19
V. Literaturnachweis	S. 21.
VI. Versuchsunterlagen	S. 22.

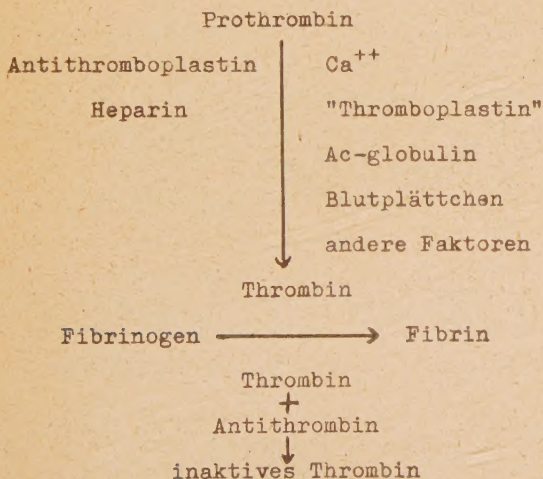
I. Einleitung

In den Gerinnungsvorgang, der ein außerordentlich kompliziertes Geschehen darstellt, greift eine große Anzahl teils fördernder, teils hemmender Faktoren ein. Zusatz gerinnungswirksamer Substanzen und die Berührung mit benetzbaren Oberflächen können tiefgreifende Veränderungen in diesem System hervorrufen.

Die Blutkoagulation läßt sich durch das M o r a w i t z - sche Schema auch heute noch in grundsätzlich richtiger Weise darstellen:



Einbau später gefundener Aktivatoren und Hemmstoffe ergibt folgendes, erweitertes Bild (nach S E E G E R S):



Offenbar erfordert die Doppelfunktion des Systems (intra-vasale Gerinnungshemmung und extravasale Gerinnungsauslösung) die Anwesenheit der zahlreichen bis heute bekannten Faktoren.

Außer nach ihren Angriffspunkten lassen sie sich auch nach ihrem Vorkommen als physiologische, "körpereigene" und von außen dem Organismus einverleibte "körperfremde" Stoffe unterscheiden. Von den körpereigenen Substanzen haben einige als Pharmaka Bedeutung für Diagnose und Therapie gewonnen (Thrombokinese, Thrombin, und - als Anticoagulans - Heparin). Von den körperfremden gerinnungsaktiven Pharmaka spielen vor allem Dicumarol und analog wirkende Verbindungen, sowie halb - und vollsynthetische Heparin-Ersatzmittel eine beträchtliche Rolle.

Auch tierische Gifte, insbesondere manche Schlangengifte, wurden gelegentlich als Blutstillungsmittel gebraucht. In neuerer Zeit fand man in den Schlangengiften neben zahlreichen anderen, z. B. neurotoxischen und haemolysierenden Faktoren noch eine Reihe von Fermenten, von denen jene mit proteolytischer, thrombokineseähnlicher und thrombinähnlicher Wirkung in unserem Zusammenhang besonders interessant sind.

In vitro wirken alle untersuchten Schlangengifte, wie auch Bienengift auf mindestens eine, meistens aber auf mehrere Gerinnungskomponenten. Der Mechanismus ist meist recht kompliziert, konnte aber, wenigstens teilweise, geklärt werden. Übersichten finden sich bei D E U T S C H , S L O T T A , J Á N S Z K Y , N E U M A N N und H A B E R M A N N .

Die in vivo-Effekte von Schlangengiften auf das Gerinnungssystem sind dagegen bis heute Gegenstand eingehender Diskussionen. Im Vordergrund steht das praktische Interesse

an einer möglichen Gerinnungsförderung, da ja bis heute in der Medizin kein Mittel bekannt ist, dessen gerinnungsfördernde Wirkung bei systemischer Applikation über jeden Zweifel erhaben wäre. Nun scheint aber Förderung und Hemmung bei den Schlangengiften eng verknüpft zu sein. Es bestehen nämlich Gründe zu der Annahme, daß beides durch die Anwesenheit proteolytischer Enzyme bedingt ist. So können je nach Art und Konzentration des jeweiligen gerinnungsaktiven Agens oder auch durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren am Gesamtsystem einmal Förderung, einmal Hemmung der Koagulation resultieren. Dadurch wird es verständlich, daß auch bei Anwendung des gleichen Giftes Gerinnungsförderung und Gerinnungshemmung beschrieben wurde. Hohe Gaben z. B. von *Vipera Russellii*-Gift, das in vitro "thromboplastinartig" wirkt, oder von *Bothrops*-Arten, die überwiegend thrombinartig wirken, können das Blut auch in vivo zur Gerinnung bringen. Bei Verwendung kleinerer Dosen erzielte man dagegen Ungerinnbarkeit, die auf Fibrinogenmangel oder auf Prothrombinmangel zurückgeführt wurde (K A U E R , B I R D , R E Z N I K O F F). Nach H O L T Z und R A U D O N A T ist die prothrombinaktivierende, nicht aber die thrombinähnliche Komponente von Schlangengiften für die Gerinnungsbeschleunigung in vivo verantwortlich. In neuerer Zeit hat Habermann einen thrombinartigen Faktor aus *Jararaca* -Gift weitgehend gereinigt und angereichert.

Den in den letzten zwanzig Jahren erschienenen zahlreichen klinischen Arbeiten, die einer positiven Beurteilung der Schlangengifte als Hämostyptica zuneigten, stehen praktisch keine eingehenden tiereperimentellen Untersuchungen gegenüber. K L O B U S I T Z K Y hat zwar über erhebliche und langdauernde Gerinnungsbeschleunigung an der Taube nach *Bothrops-jararaca*-Gift berichtet; Versuche am niesigen Institut mit einer von Klobusitzky empfohlenen Methode und einem von Klobusitzky inaugurierten hämostyptischen

Präparat aus Bothrops-jararaca-Gift verliefen jedoch völlig negativ (H A B E R M A N N) . Aus diesem Grunde erschien es wichtig, eine Reihe von Schlangengiften, daraus gewonnene gerinnungsaktive Präparate und vergleichsweise auch physiologische Gerinnungsfaktoren in ihrer Wirkung auf die Blutungs- und Gerinnungsbereitschaft zu analysieren.

II. Experimenteller Teil.

A. Methodik.

Versuche an Mäusen:

Die Tiere stammten vom gleichen Züchter und wogen etwa 20 g. Das Geschlecht hatte keinerlei Einfluß auf das Ergebnis. In den einzelnen Versuchsreihen verwendeten wir Tiere mit ungefähr gleichem Gewicht.

a. Bestimmung der Blutungszeit.

Beim Versuch, eine einheitliche Blutungszeit zu erzielen, stießen wir zunächst auf Schwierigkeiten und versuchten verschiedene Methoden.

α) Anfangs kappten wir den Mäusen in Urethannarkose (0,2 ml der 10 %igen Lösung/10g Maus) die Schwanzspitze, wobei wir darauf achteten, daß stets in gleicher Entfernung (etwa 1 cm) vom Ende amputiert wurde. Bei dieser Methode erhielten wir bei 8 Mäusen Blutungszeiten von 4:55 min. bis 30:05 min. also eine zu starke Streuung (siehe Nr. 1 - 6).

β) Erzeugte man die Blutung (nach H O H E N S E E) durch einen Längsschnitt in eine Schwanzvene, so war die Streuung wesentlich verringert, das Ergebnis jedoch noch nicht zufriedenstellend (siehe Nr. 7 - 21).

γ) Bei einer weiteren Versuchsreihe setzten wir einen Gewebdefekt mit Läsion der Venenwand, indem wir den Schwanz an einen schnell rotierenden, kleinen Schleifstein brachten. Hierbei blieb die Blutung unter Standardbedingungen (siehe unten) nicht stehen. Wir versuchten, durch Betupfen mit Watte, welche mit der jeweiligen Lösung getränkt war, die Blutungszeit festzulegen. Die Ergebnisse waren wiederum recht unbefriedigend.

δ) Wir befaßten uns auch mit der Methode nach R O S K A M und Mitarbeitern, die die Blutung durch Anschneiden der Randvene am Kaninchenohr erzeugten und mit Hilfe eines über die Laesionsstelle geleiteten, gleichmäßigen Flüssigkeitsstrahles die Blutungszeit feststellten. Da aber die Streuung der Werte hier ebenfalls sehr stark war und die Beschaffung von Kaninchen außerdem mit erheblich größeren Kosten verbunden ist, kamen wir auch davon wieder ab.

ξ) Am besten erschien uns schließlich folgendes Verfahren: Die nicht narkotisierte Maus wurde, wie zur i.v. Injektion, in einem engen zylindrischen Behälter fixiert, während der Schwanz bis zur Wurzel frei zugänglich war. Dann durchschnitten wir eine Schwanzvene in querer Richtung mit einer Rasierklinge. Dabei ist natürlich zu beachten, daß der Schnitt in annähernd gleicher Entfernung von der Schwanzspitze und gleicher Tiefe geführt wird, was bei einiger Übung gelingt. Nun tauchten wir den Schwanz der Maus in ein Glasgefäß mit 25 ml einer 0,85 %igen Kochsalzlösung von Zimmertemperatur und beobachteten den austretenden Blutfaden.

Die Blutungszeit wurde mit der Stoppuhr gemessen, und zwar vom Erscheinen des ersten Bluttröpfens nach dem Schnitt an bis zum Abreißen des Blutfadens. Wir errechneten auf diese Weise aus 36 normalen Blutungszeiten bei der Maus den Mittelwert mit 3:04 min. (siehe Nr. 22 - 39, 40 - 44, 54 - 58). Die Streuung σ betrug 52 sec. (siehe Tabelle 1).

Mit diesem einfachen Meßverfahren lassen sich 2 Applikationsweisen verbinden: die zu testende Substanz kann entweder injiziert oder aber, in der Badeflüssigkeit gelöst, lokal angewandt werden.

Ein ähnliches Verfahren wurde von D Ö T T L und R I P K E beschrieben, die allerdings die Blutung durch 2 Nadelstiche in die Schwanzvene erzeugten.

b. Die Bestimmung der Gerinnungszeit

konnte der Festlegung der Blutungszeit unmittelbar angeschlossen werden. Wir benötigten dazu einen Tropfen Blut, den wir durch Kappen der Schwanzspitze mit der Schere erhielten. Er wurde auf ein Uhrglas gebracht und über dem Thermostaten (37°) mit der Platinöse bewegt bis Gerinnung eingetreten war. Gestoppt wurde die Zeit von der Durchtrennung des Schwanzes bis zur vollständigen Gerinnung, d.h. bis sich das Koagulum mit der Öse vom Glase weg-schieben ließ.

Wir bekamen bei dieser einfachen Methode aus 11 Ergebnissen einen Mittelwert von 3:29 min. (siehe Nr. 72 - 77, 102 - 104). Die Streuung $\bar{\sigma}$ betrug 44,6 sec. (Tabelle 2).

Bei späteren Versuchen gingen wir zu einer Methodik über, die uns noch genauere Werte lieferte und bei der wir den Angriffspunkt der applizierten Substanzen auf die einzelnen Phasen des Gerinnungsvorganges erfassen konnten.

In vier Reagenzgläsern bereiteten wir uns folgende Flüssigkeitsgemische:

1. Reagenzglas: 0,05 ml. CaCl_2 in 0,37 %iger Lösung und 0,05 ml. NaCl in 0,85 %iger Lösung
2. Reagenzglas: 0,05 ml. CaCl_2 in 0,37 %iger Lösung und 0,05 ml. Thrombokinase in Suspension
3. Reagenzglas: 0,05 ml. Thrombin (1:1000) und 0,05 ml. NaCl
4. Reagenzglas: 0,05 ml. Fibrinogen in 0,5 %iger Lösung und 0,05 ml. CaCl_2

Diese 4 Reagenzgläser wurden in einem Wasserbad bei 37° erwärmt. Sodann schnitten wir den Kopf der Maus ab und ließen das Blut in ein Glasschälchen tropfen, in dem etwas Natriumzitrat in Substanz enthalten war. Wir achteten dabei darauf, daß ungefähr 0,5 ml Blut auf 2 mg Natriumzitrat kamen. Hiervon gaben wir in jedes der vier Reagenzgläser 0,05 ml und stoppten die Zeit von der Blutzugabe bis zum Erscheinen des ersten Fibrinfadens, der sich mit der Platinöse deutlich ziehen ließ. Die zu testenden Lösungen wurden in Mengen von 0,1 ml pro 10 g Maus i.v., gelegentlich auch subcutan und intraperitoneal appliziert.

c. Versuche am Kaninchen.

Beim Kaninchen unterließen wir die Bestimmung der Blutungszeit und konzentrierten uns auf die Verfolgung der Änderung der Gerinnungszeit nach Giftinjektionen. Wir injizierten das betreffende Pharmakon i.v. in einem Volumen von 1 ml pro kg Kaninchen. Wir zogen mit der Injektionsspritze und einer Nadel Nr. 12 0,1 ml der 7,6 %igen Natriumzitratlösung auf und entnahmen 0,9 ml Blut aus einer Ohrvene.

Gerinnungszeiten des Normalblutes:

einfache Recalcifizierung:	1:38 min	} Diese Zeiten stellen Mittelwerte aus 20 Messungen dar.
Thrombokinaszugabe:	0:25 min	
Thrombinzugabe:	0:09 min	
Fibrinogenzusatz:	1:25 min	

Zusätzlich stellten wir bei zahlreichen Versuchen noch die Prothrombinzeit fest und zwar in Anlehnung an die 2-Stufenmethode nach R I E B E N : Das Blut wurde zentrifugiert und nur das Plasma verwendet. Zu 0,1 ml Plasma wurden 5 ml 0,85 %iges NaCl zugegeben. Zu 0,5 ml dieser Plasmaverdünnung kamen 0,5 ml Veronalpuffer (ph 7,6) und 1,0 ml Thrombokinas (in 0,37 %iger CaCl_2 Lösung suspendiert). Der Ansatz wurde ins Wasserbad (37°C) gebracht. Sofort nach Erscheinen des Fibrinnetzes, nach ca 1:30 min., wurden davon 0,2 ml in ein Röhrchen pipettiert und bei 37° 30 sec. lang erwärmt. Dann wurde 0,1 ml der ebenfalls vorgewärmten und gepufferten (ph 6,7) 0,5 %igen Fibrinogenlösung hinzugegeben und die Zeit

bis zur Koagulation abgestoppt (2.Phase). Dasselbe wiederholten wir in zwei weiteren Reagenzgläsern (nach 3 - 8 min.). Nach dieser Zeit war das Maximum der Gerinnungsbeschleunigung erreicht. Die Prothrombinzeit des Normalblutes bei 4 Kaninchen betrug unter unseren Bedingungen im Mittel 1:48 min.

d. Substanzen.

Thrombokinasen: Hirnthrombokinasen der Behringwerke, laut Vorschrift in Suspension gebracht.

Thrombin: Hoffmann - La Roche.

Fibrinogen: Behringwerke.

Vetren: Promonta (100 IE Heparin pro ml).

Trypsin (krist.) und Chymotrypsin (krist.): Schachardt.

Bothrops-jararaca-Gift: Basilisk, Basel.

Thrombinartige Komponente aus Bothrops-jararaca-Gift: von Priv. Doz. Dr. Habermann zur Verfügung gestellt.

Botropase: älteres Präparat (mindestens 3 Jahre) aus dem Instituto Pinheiros.

Crotalus-terrificus-Gift: Instituto Butantan.

Vipera-Russelli-Gift: Basilisk, Basel.

Naja-tripudians-Gift: Basilisk, Basel.

Bienengift, roh, getrocknet: von Priv. Doz. Dr. Habermann 1953 bei der Firma H. Mack, Nachfolger Illertissen, gewonnen.

Fraktion I von Bienengift: von F.G. Fischer und W.P. Neumann chromatographisch gewonnen.

Phospholipase A von Bienengift: von Habermann und W.P. Neumann dargestellt.

B. Versuche:

1. An der Maus.

a) Vetren:

=====

Lokal: Vetren (1 ml auf 9 ml Salzlösung) zeigte keine Wirkung (Nr. 40₂ und 41₂).

Subkutan: Wir stellten erstmals nach 15 min. die Blutungszeit fest. Das errechnete Mittel aus 8 erhaltenen Zeiten war 11:12 min., zeigte also eine deutliche Verzögerung an (Nr. 32₂ - 39₂).

Diese Verlängerung der Blutungszeit ließ sich noch nach zwei Stunden feststellen. Die erhaltenen Werte schwankten zwar sehr, lagen aber alle mindestens zwei Minuten höher als die längste Normalzeit.

b) Thrombin:

=====

Lokal: Thrombin wirkte in Lösungen von 1:2000 und 1:5000 stark verkürzend auf die Blutungszeit; das Mittel lag bei 1:15 Minuten aus 5 Versuchen. (Nr. 45-50)

Selbst bei einer Verdünnung von 1:20.000 schien die Blutungszeit noch geringfügig verkürzt zu sein (Nr. 42₂ und 43₂), während eine Lösung 1:50.000 keinen eindeutigen Effekt mehr zeigte (Nr. 51 - 53).

Intraperitoneal: Nach Applikation einer Lösung 1:100 schwankte die Blutungszeit stark zwischen 1:55 min. und 8:50 min. Die Gerinnungszeiten waren normal (Nr. 91 und 92). Lösungen von 1:1000 waren an der Blutungszeit unwirksam; die Gerinnungszeiten erschienen verkürzt (Nr. 82 - 85).

Intravenös: Eine Lösung 1:1000 ließ bereits eine halbe Minute nach Applikation von 6 Tieren 4 verenden. Die beiden überlebenden Tiere hatten nach 20 Minuten eine Blutungszeit von über 8 min., bzw. 5:40 min., während die Gerinnungszeit normal blieb (Nr. 102₂ und 103₂). Thrombin 1:5000 änderte die Blutungs- und Gerinnungszeit nicht (Nr. 108 - 110). Wir versuchten auch die Ursache der verlängerten Blutungszeit festzustellen. Bei zwei Tieren konnte bei einfacher Recalcifizierung und auch bei Fibrinogenzusatz (!) keine vollständige Gerinnung beobachtet werden, während je zwei weitere Tiere normale, bzw. verkürzte Gerinnungszeiten aufwiesen.

c. Trypsin und Chymotrypsin:

Intravenös: Diese beiden Substanzen zeigten in Lösung 1:5.000 keinen Effekt (Nr. 128 - 131).

d. Bothrops jararaca-Gift:

Lokal: Bei einer Lösung 1:1000 schienen sich die fibrinolytischen und fibrinbildenden Komponenten dieses Giftes besonders bemerkbar zu machen. Dies zeigten die extrem großen Schwankungen der Blutungszeiten von 1:50 min. bis 19:20 min. (Nr. 72 - 74). Eine nur geringfügige Wirkung hatten Lösungen von 1:2.000 (Mittel aus 8 Untersuchungen = 2:17 min. (Nr. 75 - 77). Bei Lösung 1:20.000 war kein Effekt mehr festzustellen.

Intraperitoneal: Bothrops-jararaca-Gift in Lösung von 1:200 verursachte den Tod der Mäuse 10 Minuten nach Applikation (Befund: subperitoneale Blutungen), (Nr. 86 - 88). Bei Injektion von Lösung 1:500 waren die Blutungszeiten stark, die Gerinnungszeiten (30 Minuten nach Injektion) nur wenig verlängert (Nr. 89 und 90). Lösungen von 1:1000 verursachten schon nach 20 Minuten eine starke Verzögerung, sowohl der Blutungszeit als auch der Gerinnungszeit, welche über 20 Stunden anhielt (Nr. 78 - 81). Lösung 1:2000 verlängerte ebenfalls die Blutungszeit, gemessen nach einer Stunde, beträchtlich.

Intravenös: Diese Injektionen ließen interessante Schlüsse über die Wirksamkeit der verschiedenen Konzentrationen auf die Gerinnbarkeit von Mäuseblut zu. Lösung 1:1000 verursachte bei den Mäusen Bewegungsunfähigkeit. Es verendete ein großer Teil. Selbst bei einer Verdünnung von 1:10.000 verendete eine Maus 5 Minuten nach der Injektion; bei diesem Versuch traten Ungerinnbarkeit des Blutes und außerdem Blutungszeiten über 10 Minuten auf (20 Minuten nach der Injektion bestimmt). Lösungen von 1:100.000 ließen zwar den Beginn einer Gerinnung erkennen, jedoch kam es nicht zum Abschluß derselben. Auch die Blutungszeiten waren noch stark verlängert. Erst bei einer Lösung 1:1 Mill. erschienen wieder normale Zeiten (Nr. 93 - 101, 111-123, 154 - 161)

Wahrscheinlich kam die Gerinnungsverzögerung durch Überführung von Fibrinogen in Fibrin in der Blutbahn zustande,

wodurch dann ein relativer Fibrinogenmangel ausgelöst wurde. Als Beweis hierfür diene das folgende Versuchsbeispiel: Maus, injiziert mit Lösung 1:10.000, getestet 20 Minuten nach Injektion.

Gerinnungszeit bei einfacher Recalcifizierung des Blutes = über 6 Minuten

Gerinnungszeit bei Thrombokinasenzusatz = über 6 Minuten

Gerinnungszeit bei Thrombinzusatz = über 6 Minuten

Gerinnungszeit bei Fibrinogenzusatz = 0:55 Minuten.

e) Thrombinartiger Faktor von Bothrops-jararaca-Gift:

=====

Dieser am hiesigen Institut aus dem Gesamtgift gewonnene Faktor bewies seine größte Wirkung bei den Verdünnungen von 1:10.000 bis 1:100.000. Die Blutungszeiten wurden bei diesen Konzentrationen stark verlängert und es trat wiederum, wie beim Gesamtgift (1:10.000), eine vollständige Defibrinierung des Blutes zutage. (Nr. 137 - 140, 166 - 173).

Intravenös: 30 Minuten nach Applikation dieser Fraktion in Lösung 1:100.000 ließ sich auch nicht der Beginn einer Gerinnung des Blutes über dem Wasserbad feststellen. Erst bei Verdünnungen von 1:1 Mill. wurden die Blutungs- und Gerinnungszeiten wieder normal. Die gekappten Schwänze der Mäuse bluteten noch nach Stunden stark. Außerdem zeigten die Tiere post injektionem keinerlei Vergiftungserscheinungen, was auf die geringe Toxizität dieser Fraktion zurückzuführen ist.

Bei den Gerinnungsproben im Wasserbad mit den jeweiligen Zusätzen (Ca, Thrombin, Thromokinase, Fibrinogen) bestätigte sich wiederum, daß nur bei Fibrinogenzusatz das Blut zur Gerinnung kommt.

f) Botropase:

=====

Lokal: Wir erzielten mit "Botropase", einem für die praktische Medizin als Haemocoagulans propagierten Präparat keinen Effekt, als wir 2 ml "Botropase" auf 8 ml NaCl verwendeten (Nr. 146 und 147).

Intravenös: Hier war dieselbe Wirkung wie bei Bothrops-jararaca-Gift und der daraus gewonnenen Fraktion festzustellen: die Blutungszeiten waren stark verlängert und

das Blut praktisch ungerinnbar. Alle Mäuse zeigten sofort nach der Injektion starkes Zittern am ganzen Körper, kurz dauernde Anfälle (schnelles Drehen im Kreise herum), Gleichgewichtsstörungen und Lähmungserscheinungen. Ein Tier ging 20 Minuten nach der Injektion ein. Bei Applikation von Botropase in Lösung 1:5 war die Blutungszeit normal, jedoch kam es nicht zur völligen Gerinnung, wenn auch deutlich der Beginn einer solchen zu beobachten war. Die Mäuse zeigten äußerlich keine Vergiftungssymptome mehr (Nr. 148 - 151).

g) *Crot. terrificus*-Gift:

=====

Intravenös: Das Gift der brasilianischen Klapperschlange führte bei einer Verdünnung von 1:10.000 nach ungefähr 20 Minuten zum Tode. Die Mäuse zeigten schon 2 Minuten post injectionem völlige Bewegungsunfähigkeit. Lösungen 1:50.000 und 1:100.000 zeigten keine Wirkung auf Blutungs- und Gerinnungszeit (Nr. 132 - 135).

h) *Vipera Russellii*-Gift:

=====

Intravenös: In Lösung 1:10.000 führte dieses Gift nach ungefähr 30 Minuten nach völliger Bewegungsunfähigkeit zum Tode. Lösung 1:50.000 ergab eine starke Verlängerung der Blutungs- und Gerinnungszeiten, 20 Minuten nach der Injektion gemessen. Die Gerinnungsproben zur Erfassung des Angriffspunktes ergaben dasselbe Bild wie beim Bothrops-jararaca-Gesamtgift und dessen Fraktion: verlängerte Zeiten bei Recalzifizierung, Thrombinzusatz und Thrombokinasenzusatz, dagegen normale Gerinnungszeiten bei Fibrinogenzugabe (Nr. 142 - 145, 162 - 165).

i) *Naja tripudians*-Gift:

=====

Intravenös: Kobragift hatte in einem einzelnen Versuch keinen Einfluß auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Eine Lösung 1:10.000 hatte schwere Vergiftungserscheinungen zur Folge, die sich in torkelnder Fortbewegung, später Lähmung und Tod nach dreiviertel Stunden äußerten (Nr. 136).

j) Bienengift:

=====

Lokal hatte es in der Konzentration 1:2000 normale Blutungszeiten zur Folge (Nr. 54₂ und 55₂).

Subcutan zeigte dieselbe Lösung (1:2000), 15, 20 und 30 Minuten post injectionem gemessen, ebenfalls keine Auswirkungen auf die Blutungszeit (Nr. 59 - 63).

Intravenös: Bei den Tieren trat meist überhaupt keine Blutung auf, was aber auf Gefäßkontraktion (Injektion in die Schwanzvene!) zurückzuführen sein dürfte (Nr. 56₂ - 58₂).

k) Phospholipase A (Bienengift):

=====

Intravenös: In Lösung 1:10.000: normale Blutungs- und Gerinnungszeiten (Nr. 124 und 125).

l) Fraktion I (Bienengift):

=====

Intravenös: In Lösung 1:5.000 kein Effekt (Nr. 126 und 127).

2. Am Kaninchen.a) Thrombin:

=====

Wir injizierten das Pharmakon beim Kaninchen nur intravenös in eine Ohrvene. Bei einer Gabe von 5,7 mg Thrombin in 2 ml physiol. Kochsalzlösung verendete das Tier eine Minute nach der Injektion. Bei der sofortigen Sektion des Herzens fanden wir Thromben in den Herzkammern. 10 Min. nach Gabe einer Thrombinlösung 1:1000 bestanden normale Gerinnungszeiten. Nach Applikation von Thrombin in Lösung 1:10.000 ließ sich 10 Minuten nach der Injektion kein Effekt erkennen, während nach etwa 45 min. alle Zeiten verkürzt waren (Nr. K1 und K2).

b) Bothrops-jararaca-Gift:

=====

Lösung 1:1000 verursachte nach einer Minute den Tod. Das sofort aus dem Herzen entnommene Blut, war, wie bei der Maus, ungerinnbar bei Zusatz von Ca, Thrombokinase oder Thrombin, aber gerinnbar bei Fibrinogenzugabe. (Nr K 2)

c) Thrombinartiger Faktor von Bothrops-jararaca-Gift:
 =====

Dieser Faktor wurde zuerst in Lösung 1:10.000 gegeben. Die erste Probe, 15 Minuten nach der Injektion, zeigte noch keinen Effekt, während das Blut, eine Stunde später entnommen und getestet, wiederum nur durch Fibrinogen-zusatz koagulierbar wurde. Die Prothrombinzeit war normal. Verdünnung 1:100.000 zeigte keinen Effekt mehr (Nr. K4)

d) Botropase:
 =====

Die Gerinnungsproben nach Injektion von "Botropase" (1ml/kg) zeigten Schwankungen. Ungefähr eine halbe Stunde nach der Injektion schien bei zwei Kaninchen eine geringfügige Verkürzung der Gerinnungszeit vorzuliegen (Nr. K5 und K6). Zwei weitere Versuche verliefen ohne Effekt (K7 und K8).

III. Diskussion.

In der vorliegenden Arbeit wurden eine Reihe von in vitro gerinnungsaktiven Substanzen aus dem Gebiet der tierischen Gifte auf ihren Effekt in vivo untersucht. Dabei fiel folgendes auf:

1.) Bei lokaler Anwendung waren alle Substanzen ausserordentlich wenig wirksam. Selbst Thrombin in relativ hoher Konzentration führte nur zu einer mäßigen Gerinnungsbeschleunigung, während z. B. Vetren die Blutungszeit bei lokaler Applikation nicht eindeutig beeinflusste. Wahrscheinlich gelangten die gerinnungsfördernden Agentien unter unseren Bedingungen nur schwer an den blutenden Ort, oder wurden von dem austretenden Blut weggespült. Es müßte, um bei lokaler Applikation eine Verkürzung der Blutungszeit zu erzielen, entweder ins blutende Gewebe injiziert oder tamponiert werden. Beides erscheint aber nicht geeignet für eine quantitative Auswertung.

2.) Bei systemischer Applikation beobachteten wir in keinem Falle eine eindeutige Verkürzung der Gerinnungs- und Blutungszeiten, sondern bei allen wirksamen Substanzen eine Verlängerung. Da nun in mancher Beziehung die Gerinnungsfaktoren aus tierischen Giften mit den normalerweise im Blut vorkommenden vergleichbar sind, liegt die Frage nahe, ob etwa mit Thrombin oder Thrombokinasen ein Effekt in vivo nach Injektion zu erhalten sei. Alle Autoren sind sich einig, daß man durch Injektion solcher Lösungen keine länger andauernde Beschleunigung der Gerinnbarkeit erzielen kann, wie sie etwa für klinische Zwecke wünschenswert wäre. Stets kommt es zu einer experimentellen Fibrinogenopenie mit Bildung von Fibrinabscheidungen und Ungerinnbarkeit. Wenn überhaupt eine Gerinnungsverkürzung beschrieben wird, dann nur unmittelbar nach der Applikation oder nach sehr kleinen Dosen (Übersicht siehe S E E G E R S). Bei den Schlangengiften sind nun ähnliche Verhältnisse zu erwarten. Zwar sprechen J A N S Z K Y und H E L L E , H A N U T , v. K L O - B U S I T Z K Y und K O E N I G von einer beschleu-

nigten Blutgerinnung nach Injektion von Schlangengiftverdünnungen.

In bestimmten Dosierungsbereichen läßt sich eine positive und eine negative Phase der Blutgerinnung beobachten (H O U S S A Y und S O R D E L L I , H A N U T , M E L L A N B Y). Jedoch in neuerer Zeit werden wiederum Stimmen laut, die eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft nach Schlangengiftinjektionen bezweifeln. (K A U E R , B I R D , R E Z N I - K O F F , K O C K). H A B E R M A N N untersuchte ein nach Klobusitzky hergestelltes, angeblich gerinnungsförderndes Präparat am Kaninchen. Das Ergebnis war völlig negativ.

Die auch in unseren Versuchen bei Injektion kleinerer Dosen von Schlangengiftverdünnungen eingetretene Ungerinnbarkeit des Blutes führen Kauer, Bird und Reznikoff auf Prothrombinmangel zurück, während nach unserer Meinung eine Fibrinogenopenie die Ursache der Ungerinnbarkeit des Blutes ist, weil durch Fibrinogenzusatz die Gerinnbarkeit des Blutes wieder hergestellt werden kann.

Die Ergebnisse unserer Versuche mit Thrombin decken sich weitgehend mit denen von J Ü R G E N S und S T U D E R . Intravenöse, schnelle Injektion von Thrombinlösung 1:1000 bewirkte den sofortigen Tod der Versuchstiere durch intravasale Blutgerinnung, während intravenöse Injektion kleinerer Thrombinmengen in unseren Versuchen keinen nennenswerten Erfolg zeigte. Die Blutungszeiten der Maus waren teilweise stark verlängert; beim Kaninchen wurde einmal eine geringe Verkürzung der Gerinnungszeiten gesehen. Jürgens und Studer injizierten Kaninchen sehr langsam, unter Benutzung eines Infusionsapparates, hochverdünnte Thrombinlösungen i.v. und stellten fest, daß das Blut der Tiere binnen 2 Stunden völlig ungerinnbar geworden war.

Die nähere Untersuchung ergab eine völlige Defibrinierung, die durch Ergänzung des Fibrinogens wieder behoben werden konnte.

H A N U T spricht von einem akuten Fibrinogenmangel nach i.v. Anwendung entsprechend gereinigter Präparate. Bei seinen Versuchen stellte sich nach anfänglicher Verkürzung der Gerinnungszeit später wiederum eine bedeutende Verlängerung derselben ein, wobei das Blut auch bei Thrombinzusatz ungerinnbar blieb.

E A G L E , J Á N Z S K Y und v. K L O B U S I T Z - K Y weisen zwar darauf hin, daß thrombinähnlich wirkende Schlangengifte und Thrombin nicht identisch sind; im Endeffekt ist jedoch - gleichgültig ob man mit auf die 1. Gerinnungsphase ("thrombokinasartig", z. B. Vipera Ruselli-Gift) oder auf die 2. Phase ("thrombinartig", z.B. das thrombinähnliche Prinzip aus Bothrops-jararaca-Gift) wirkenden Giften arbeitet - die Verarmung an Fibrinogen entscheidend.

Die in den tierischen Giften vorhandene Phospholipase A scheint in vivo keinen großen Einfluß auf die Blutkoagulation auszuüben. Jedenfalls waren Injektionen von Phospholipase A bei weißen Mäusen im Rahmen unserer Versuche ohne Effekt auf Blutungs- und Gerinnungszeiten. Auch spricht die relativ große Menge von Lyso-cithin, die zur Gerinnungsverzögerung in vitro benötigt wird, gegen eine Bedeutung in vivo (R E U S E) .

IV. Zusammenfassung.

Es wurde das Verhalten der Blutungs- und Gerinnungszeit unter dem Einfluß tierischer Gifte und einiger daraus gewonnener Komponenten geprüft. Als Versuchstiere dienten die weiße Maus und das Kaninchen, bei denen die zu testenden Lösungen lokal, i.p. und i.v. angewendet wurden.

Viperidengifte, wie Vipera-Russelli-Gift und Bothrops-jararaca-Gift sowie ein thrombinartig wirkender Faktor von Bothrops-jararaca-Gift verursachten nach Injektion an der weißen Maus eine starke Verzögerung der Gerinnungs- und Blutungszeiten, welche sich durch Fibrinogenzusatz normalisieren ließ, also durch Defibrinierung bedingt war. Variation der Konzentrationen von Jararaca -Gesamtgift und gereinigtem Material ließ keinen gerinnungsfördernden Bereich erkennen. Botropase war relativ wenig wirksam, verhielt sich aber wie thrombinartiger Faktor oder Gesamtgift. Lokale Anwendung von Botropase und Gesamtgift war im Gegensatz zu der von Thrombin unwirksam.

Andere Gifte, wie das der brasilianischen Klapperschlange (*Crot. terrificus*), der Kobra (*Naja tripudians*) und der Biene (*Apis mellifica*) sowie Phospholipase A und Fraktion I von Bienengift erwiesen sich als wirkungslos.

Bei orientierenden Versuchen am Kaninchen wurden prinzipiell gleiche Ergebnisse erhalten. Zwar schien Botropase gelegentlich eine Gerinnungsbeschleunigung hervorzurufen, wir halten jedoch dieses Ergebnis für noch nicht signifikant.

Für eine klinische Brauchbarkeit der in vitro gerinnungsfördernden Faktoren von Schlangengift und der gerinnungshemmenden Komponente von Bienengift lassen sich aus unseren Untersuchungen keine positiven Schlüsse ziehen.

Herrn Privatdozenten Dr. E. Habermann danke
ich für die Überlassung des Themas sowie für
seine wertvolle Unterstützung bei der Durch-
führung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. Dr. Neumann sage ich für
die freundliche Übernahme des Korreferates
herzlichen Dank.

V. Literaturnachweis:

- Deutsch, E. : "Blutgerinnungsfaktoren", Wien, 1955 (S. 208)
- Döttl, K. und Ripke, O. : "Medizin und Chemie", Band III,
(S. 267-273), 1936
- Eagle, H. : J. of exper. Med. 65, 613, (1937)
- Fischer, F. G. und Neumann, W. P.: Biochem. Z. 324, 447, (1953)
- Habermann, E.: unveröffentlicht
- Habermann, E. und Neumann, W. P. : Biochem. Z. 328, 465-473, (1957)
- Hanot, CH. J.: Arch. internat. Physiol. 47, 377, (1938)
- Hohensee, Fr. : Arch. exper. Path. und Pharm. 210, 165, (1950)
- Holtz, P. und Raudonat, H. W.: Arch. exper. Path. und Pharm.
229, 113, (1956)
- Houssay, B. A. und Sordelli, A.: J. physiol. et path. 18, 781, (1920)
- Jánszky, B. : An. Inst. Pinheiros 14, 51, (1951)
- Jánszky, B. und Helle, J.: Mem. inst. Butantan, 25, 1, (1953)
- Jürgens, B. : Arch. exper. Path und Pharm. 222, 107, (1954)
- Jürgens, B. und Studer, A. : Helv. Physiol. Acta 6, 130, (1948)
- Kauer, G. J. , Bird, R. M. und Reznikoff, P.: Am. J. M. Sci.
205, 16, (1943)
- v. Klobusitzky, D. : Klin. Wochschr. 34, 1262, (1956)
- v. Klobusitzky, D. und Koenig, L.: Arch. exper. Path. u. Pharm.
182, 577, (1936)
- Kock, N. G.: Nord. med. 57, 331, (1957)
- Mellanby, J. : J. physiol. 38, 28, (1909)
- Neumann, W. P. und Habermann, E.: Z. physiol. Chem. 296, 166, (1954)
- Reuse, J. : C. r. soc. biol. 140, 1024, (1946)
- Rieben, N. K.: Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung,
Basel: Benno Schwabe (1947)
- Roskam, W. : Compt. rend. Soc. de biol. 116, 335, (1934)
- Seegers, W. H. : Pharmacol. Rev. 3, 278, (1951)
- Slotta, K. : Fortschr. chem. org. Naturst. 12, 406, (1955)

VII. Versuchsunterlagen

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(1)	24,0 g	weibl.	4:55 min.	21°	11 ¹⁵	narkotisiert
(2)	24,0 g	weibl.	13:35 min.	21°	12 ⁴⁰	mit Urethan,
(3)	19,5 g	weibl.	14:15 min.	21°	13 ⁵⁰	0,2 ml pro
(4)	15,0 g	weibl.	13:15 min.	21°	14 ¹⁰	10 g Maus
(5)	23,5 g	weibl.	30:05 min.	21°	14 ¹⁰	(10%ige Lösung).
(6)	24,0 g	weibl.	6:35 min.	21°	-	Blutung er- zeugt durch Kappen der Schwanzspitze.
(7)	21,5 g	weibl.	3:03 min.	21°	-	narkotisiert
(8)	30,2 g	weibl.	3:01 min.	21°	-	wie 1 - 6
(9)	32,1 g	weibl.	4:02 min.	21°	-	
(10)	30,5 g	weibl.	4:25 min.	21°	-	Blutung durch
(11)	29,0 g	weibl.	3:00 min.	21°	-	Längsschnitt
(12)	30,0 g	weibl.	2:04 min.	21°	-	in die Schwanz- vene erzeugt.
(13)	21,5 g	weibl.	2:03 min.	21°	-	
(14)	32,1 g	weibl.	4:50 min.	21°	-	
(15)	30,5 g	weibl.	1:00 min.	21°	-	
(16)	30,0 g	weibl.	4:30 min.	21°	-	
(17)	29,0 g	weibl.	5:25 min.	21°	-	
(18)	21,5 g	weibl.	5:25 min.	21°	-	
(19)	32,1 g	weibl.	5:30 min.	21°	-	
(20)	29,0 g	weibl.	9:10 min.	21°	-	
(21)	30,0 g	weibl.	2:55 min.	21°	-	
(22)	28,5 g	männl.	3:15 min.	21°	-	Ohne Narkose;
(23)	32,5 g	männl.	3:35 min.	21°	-	Querdurch-
(24)	29,5 g	weibl.	3:20 min.	21°	-	scheidung
(25)	26,5 g	männl.	4:30 min.	21°	-	einzelner
(26)	28,5 g	männl.	2:10 min.	21°	-	Schwanzgefäße
(27)	32,5 g	weibl.	2:05 min.	21°	-	(= "normal")
(28)	29,5 g	weibl.	3:10 min.	21°	-	
(29)	26,5 g	männl.	2:00 min.	21°	-	
(30)	28,5 g	männl.	2:40 min.	21°	-	
(31)	32,5 g	weibl.	4:25 min.	21°	-	

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(32)	29,5 g	weibl.	2:45 min.	21°	-	
(33)	26,5 g	männl.	2:50 min.	21°	-	
(34)	28,5 g	männl.	1:50 min.	21°	-	
(35)	28,0 g	männl.	2:30 min.	21°	-	
(36)	28,5 g	männl.	2:00 min.	21°	-	normal
(37)	27,0 g	männl.	3:50 min.	21°	-	
(38)	23,5 g	weibl.	3:15 min.	21°	-	
(39)	32,5 g	weibl.	2:45 min.	21°	-	
(32) ₂	29,5 g	weibl.	5:45 min.	21°	15 ³⁵	
(33) ₂	26,5 g	männl.	10:00 min.	21°	15 ⁴⁵	
(34) ₂	28,5 g	männl.	7:50 min.	21°	16 ⁰⁰	Vetren= 100 IE Heparin pro ml s.c. um 15 ¹⁰ Uhr
(35) ₂	28,0 g	männl.	14:10 min.	21°	16 ¹⁵	
(36) ₂	28,5 g	männl.	8:30 min.	21°	16 ³⁰	
(37) ₂	27,0 g	männl.	13:15 min.	21°	16 ⁴⁵	
(38) ₂	23,5 g	weibl.	12:10 min.	21°	17 ⁰⁰	
(39) ₂	32,5 g	weibl.	15:15 min.	21°	17 ²⁰	
(40)	26,0 g	männl.	2:15 min.	21°	-	
(41)	22,0 g	männl.	4:40 min.	21°	-	
(42)	28,0 g	männl.	3:15 min.	21°	-	normal
(43)	28,0 g	männl.	2:15 min.	21°	-	
(44)	27,5 g	männl.	4:20 min.	21°	-	
(40) ₂	26,0 g	männl.	3:20 min.	21°	-	Vetren lokal
(41) ₂	22,0 g	männl.	2:05 min.	21°	-	1 ml/9 ml NaCl
(45)	28,0 g	männl.	1:20 min.	21°	-	Thrombin
(46)	28,0 g	männl.	0:45 min.	21°	-	1:2.000 lokal.
(47)	27,5 g	männl.	1:30 min.	21°	-	
(48)	22,0 g	männl.	0:55 min.	21°	-	Thrombin
(49)	28,0 g	männl.	1:05 min.	21°	-	1:5.000 lokal.
(50)	28,0 g	männl.	0:55 min.	21°	-	
(51)	27,5 g	weibl.	3:15 min.	21°	-	Thrombin
(52)	29,0 g	weibl.	2:50 min.	21°	-	1:50.000 lokal
(53)	24,0 g	männl.	2:00 min.	21°	-	

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(42) ₂	28,0 g	männl.	2:00 min.	21°	-	Thrombin
(43) ₂	28,0 g	männl.	1:40 min.	21°	-	1:20.000 lokal
(54)	27,5 g	weibl.	3:35 min.	21°	-	normal
(55)	32,5 g	männl.	2:50 min.	21°	-	
(56)	26,0 g	männl.	4:10 min.	21°	-	
(57)	28,0 g	männl.	2:35 min.	21°	-	
(58)	24,0 g	männl.	2:05 min.	21°	-	
(54) ₂	27,5 g	weibl.	2:00 min.	21°	-	Bienengift
(55) ₂	32,5 g	männl.	3:45 min.	21°	-	1:2.000 lokal.
(56) ₂	26,0 g	männl.	keine	21°	12 ¹⁵	Bienengift 5 gamma
(57) ₂	28,0 g	männl.	2:30 min.	21°	12 ²⁵	pro g Maus
(58) ₂	24,0 g	männl.	keine	21°	12 ³⁰	(Lösung 1:2.000) i.v. 12 Uhr
(59)	29,0 g	männl.	3:50 min.	20°	15 ⁰⁰	Bienengift
(60)	32,5 g	männl.	3:35 min.	20°	15 ⁰⁵	1:2.00 subkutan:
(61)	29,0 g	männl.	3:10 min.	20°	15 ¹⁰	14 ⁴⁵ bis 14 ⁵⁵
(62)	32,5 g	männl.	4:30 min.	20°	15 ³⁰	
(63)	29,0 g	männl.	2:45 min.	20°	15 ³⁵	
(64)	15,0 g	männl.	1:45 min.	20°	-	Bothrops-jara-
(65)	16,5 g	männl.	1:20 min.	20°	-	raca-Gift
(66)	16,0 g	männl.	2:20 min.	20°	-	1:2.000 lokal.
(67)	21,0 g	männl.	2:45 min.	20°	-	
(68)	16,0 g	männl.	1:55 min.	20°	-	
(64) ₂	15,0 g	männl.	2:00 min.	20°	-	Bothrops-jara-
(65) ₂	16,5 g	männl.	2:30 min.	20°	-	raca-Gift:
(66) ₂	16,0 g	männl.	2:10 min.	20°	-	1:20.000 lokal
(69)	16,5 g	männl.	11:05 min.	20°	14 ⁴⁰	Bothrops-jara-
(70)	21,5 g	männl.	3:15 min.	20°	14 ⁵⁰	raca-Gift:
(71)	20,0 g	männl.	5:15 min.	20°	15 ⁰⁰	1:2.000 i.p. 14 ²⁵
(69) ₂	16,5 g	männl.	9:35 min.	20°	15 ²⁵	Nach einer
(70) ₂	21,5 g	männl.	7:45 min.	20°	15 ³⁰	Stunde
(71) ₂	20,0 g	männl.	7:00 min.	20°	15 ³⁵	

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(72)	22,5 g	männl.	1:05 min.	19°	-	Bothrops-jararaca-
(73)	20,0 g	männl.	19:20 min.!!	19°	-	Gift 1:1.000
(74)	20,0 g	männl.	1:20 min.	19°	-	lokal
(75)	21,0 g	männl.	1:30 min.	19°	-	Bothrops-jararaca-
(76)	18,0 g	männl.	6:45 min.!!	19°	-	Gift 1:2.000 lokal.
(77)	21,0 g	männl.	2:55 min.	19°	-	Fibrinolytische und fibrinbildende Kom- ponente?

Gerinnungszeiten

(72)	22,5 g	männl.	4:10 min.	37°	-	
(73)	20,0 g	männl.	4:55 min.	37°	-	
(74)	20,0 g	männl.	4:20 min.	37°	-	normal.
(75)	21,0 g	männl.	4:30 min.	37°	-	
(76)	18,0 g	männl.	3:30 min.	37°	-	
(77)	21,0 g	männl.	2:45 min.	37°	-	

(78)	24,0 g	männl.	5:05 min.	37°	19 ⁰⁵	Bothrops-jararaca-
(79)	21,0 g	weibl.	6:10 min.	37°	19 ¹⁰	Gift 1:1.000 i.p.
(80)	20,5 g	weibl.	4:45 min.	37°	19 ⁵⁰	18 ⁴⁵
(81)	19,5 g	weibl.	4:10 min.	37°	19 ²⁰	

Blutungszeit

(78)	wie oben		über 8 min.	20°	19 ²⁵	
(79)	" "		6:00 min.	20°	19 ³⁵	
(80)	" "		über 7 min.	20°	19 ⁴⁵	
(81)	" "		5:25 min.	20°	19 ⁵⁵	

(78) ₂	24,0 g	männl.	über 10 min.	21°	-	
(79) ₂	21,0 g	weibl.	8:50 min.	21°	-	
(80) ₂	20,5 g	weibl.	8:45 min.	21°	-	

Gerinnungszeiten

(73) ₂	wie oben		3:50 min.	37°	-	Dasselbe
(79) ₂	" "		5:10 min.	37°	-	20 Stunden
(80) ₂	" "		4:30 min.	37°	-	später

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(82)	32,0 g	männl.	3:50 min.	21°	11 ⁰⁰	Thrombin
(83)	29,0 g	weibl.	3:15 min.	21°	11 ⁰⁵	1:1.000
(84)	21,5 g	weibl.	2:10 min.	21°	11 ¹⁰	i.p. 10 ³⁰
(85)	25,0 g	männl.	2:30 min.	21°	11 ¹⁵	
Gerinnungszeiten						
(82)	wie oben		1:55 min.	37°	-	
(83)	" "		1:50 min.	37°	-	
(84)	" "		2:00 min.	37°	-	
(85)	" "		2:15 min.	37°	-	
Blutungszeit						
(86)	25,5 g	männl.	+	20°	-	Bothrops-jararaca
(87)	23,0 g	weibl.	+	20°	-	Gift 1:200 i.p.
(88)	23,0 g	weibl.	+	20°	-	verendet nach 10 Minuten
(89)	23,5 g	männl.	8:30 min.	20°	15 ⁰⁰	Bothrops-jararaca
(90)	19,5 g	weibl.	7:25 min.	20°	15 ¹⁵	Gift 1:500
						i.p. 14 ³⁵
Gerinnungszeiten						
(89)	wie oben		4:50 min.	37°	15 ⁰⁵	
(90)	" "		4:55 min.	37°	15 ²⁰	
Blutungszeit						
(91)	16,0 g	männl.	8:50 min.	20°	17 ¹⁵	Thrombin
(92)	16,5 g	männl.	1:55 min.	20°	17 ²⁵	1:100
						i.p. 16 ⁴⁵
Gerinnungszeiten						
(91)	wie oben		3:05 min.	37°	17 ²⁰	
(92)	" "		2:50 min.	37°	17 ³⁰	
Blutungszeit						
(93)	46,0 g	weibl.	+	20°	-	Bothrops-jararaca
(94)	39,0 g	weibl.	+	20°	-	Gift 1:1.000
(95)	35,0 g	weibl.	+	20°	-	i.v. (verendet).

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(96)	32,0 g	weibl.	über 10 min.	20°	10 ⁵⁰	Bothrops-jararaca-
(97)	29,0 g	weibl.	über 10 min.	20°	11 ¹⁰	Gift 1:10.000
(98)	29,0 g	weibl.	verendet nach 5 Minuten	20°	-	i.v. 10 ³⁰

Gerinnungszeiten

(96)	wie oben		über 4 Minuten	37°	11 ⁰⁰
(97)	" "		über 4 "	37°	11 ¹⁵

Blutungszeit

(99)	30,0 g	weibl.	6:50 min.	20°	12 ¹⁵	Bothrops-jarara-
(100)	23,0 g	weibl.	7:30 min.	20°	12 ³⁰	ca-Gift 1:50.000
(101)	25,0 g	männl.	über 9 min.	20°	12 ⁵⁰	i.v. 11 ⁵⁰

Gerinnungszeiten

(99)	wie oben		über 8 min.	37°	12 ²⁰
(100)	" "		über 8 min.	37°	12 ⁴⁰
(101)	" "		über 8 min.	37°	12 ⁵⁵

Blutungszeit

(102)	18,0 g	weibl.	1:50 min.	20°	-	normal
(103)	19,0 g	weibl.	4:45 min.	20°	-	
(104)	18,0 g	weibl.	3:55 min.	20°	-	

Gerinnungszeiten

(102)	wie oben		2:45 min.	37°	-
(103)	" "		3:20 min.	37°	-
(104)	" "		3:00 min.	37°	-

Blutungszeit

(102) ₂	wie oben		über 8 min.	20°	14 ⁵⁰	Thrombin 1:1.000 i.v. 14 ³⁰
(103) ₂	wie oben		5:40 min.	20°	15 ⁰⁰	
(104) ₂	" "		1 min. nach In- jektion verendet		-	

Gerinnungszeiten

(102) ₂	wie oben		4:30 min.	37°	14 ⁵⁰
(103) ₂	" "		3:30 min.	37°	15 ⁰⁰

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(105)	21,0 g	männl.	+	20°	-	Thrombin 1:10000
(106)	25,0 g	männl.	+	20°	-	i.v.; verendet
(107)	24,0 g	männl.	+	20°	-	1/2 min. später
(108)	20,5 g	männl.	3:50 min.	20°	10 ²⁵	Thrombin 1:5.000 i.v. 10 ⁰⁰
(109)	20,5 g	männl.	2:50 min.	20°	10 ³⁵	
(110)	26,0 g	männl.	3:55 min.	20°	10 ⁵⁰	
Gerinnungszeiten						
(108)	wie oben		3:20 min.	37°	10 ³⁰	
(109)	" "		2:45 min.	37°	10 ⁴⁵	
(110)	" "		4:30 min.	37°	10 ⁵⁵	
Blutungszeit						
(111)	22,5 g	männl.	5:05 min.	20°	12 ⁵⁵	Bothrops-jararaca- Gift 1:250.000 i.v. 12 ²⁵
(112)	22,0 g	männl.	5:40 min.	20°	13 ⁰⁵	
(113)	20,0 g	männl.	5:05 min.	20°	13 ²⁰	
Gerinnungszeiten						
(111)	wie oben		über 5 min.	37°	13 ⁰⁰	
(112)	" "		über 7 min.	37°	13 ¹⁵	
(113)	" "		über 5 min.	37°	13 ²⁵	
Blutungszeit						
(114)	22,0 g	männl.	5:50 min.	20°	11 ¹⁵	Bothrops-jararaca- Gift 1: 5 Mill. i.v. 10 ⁴⁵
(115)	25,0 g	männl.	3:40 min.	20°	11 ²⁵	
(116)	20,0 g	männl.	5:30 min.	20°	11 ³⁵	
Gerinnungszeiten						
(114)	wie oben		2:55 min.	37°	11 ²⁰	
(115)	" "		3:45 min.	37°	11 ³⁰	
(116)	" "		2:50 min.	37°	11 ⁴⁰	
Blutungszeit						
(117)	20,5 g	männl.	6:40 min.	20°	12 ⁴⁵	Bothrops-jararaca- Gift 1:1 Mill. i.v. 12 ⁰⁰
Gerinnungszeiten						
(117)	wie oben		3:00 min.	37°	12 ⁵⁰	

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(118)	23,0 g	männl.	6:20 min.	20°	12 ⁴⁰	Bothrops-jararaca-Gift, 1:100.000
(118)	wie oben		Gerinnungszeit über 6 min.	37°	12 ⁴⁵	i.v. 12 ⁰⁰
Blutungszeit						
(119)	17,0 g	männl.	über 0 min.	20°	12 ⁵⁵	Bothrops-jararaca-Gift 1:10.000
(119)	wie oben		Gerinnungszeit über 7 min.	37°	13 ⁰⁰	i.v. 12 ⁰⁰
Blutungszeit						
(120)	18,0 g	männl.	+	20°	12 ⁰⁵	verendet während der Injektion
Blutungszeit						
(121)	23,5 g	männl.	über 8 min.	20°	14 ⁰⁰	Bothrops-jararaca-Gift 1:10.000
(122)	19,0 g	männl.	über 5 min.	20°	14 ¹⁰	
(123)	26,5 g	männl.	über 6 min.	20°	14 ²⁵	i.v. 13 ³⁰
Gerinnungszeiten						
(121)	wie oben		über 6 min.	37°	14 ⁰⁵	
(122)	wie oben		über 6 min.	37°	14 ¹⁵	
(123)	wie oben		über 6 min.	37°	14 ³⁰	
Blutungszeit						
(124)	17,0 g	männl.	2:55 min.	20°	15 ⁴⁰	Phospholipase A
(125)	20,0 g	männl.	5:50 min.	20°	15 ⁵⁵	(Bienengift)
Gerinnungszeiten						
(124)	wie oben		2:20 min.	37°	15 ⁴⁵	1:10.000
(125)	" "		4:20 min.	37°	16 ⁰⁰	i.v. 15 ²⁰
Blutungszeit						
(126)	28,5 g	männl.	5:30 min.	20°	17 ⁰⁵	Fraktion I von
(127)	19,0 g	männl.	3:50 min.	20°	17 ¹⁰	Bienengift
Gerinnungszeiten						
(126)	wie oben		2:10 min.	37°	17 ⁰⁸	1:5.000
(127)	" "		3:20 min.	37°	17 ¹⁵	i.v. 16 ⁴⁰

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(128)	28,5 g	männl.	2:35 min.	20°	10 ²⁰	Trypsin
(129)	26,0 g	männl.	2:50 min.	20°	10 ³⁰	1:5.000
			Gerinnungszeiten			i.v. 10 ⁰⁰
(128)	wie oben		3:00 min.	37°	10 ²⁵	
(129)	" "		3:40 min.	37°	10 ³⁵	
			Blutungszeit			
(130)	31,0 g	männl.	über 7 min.	20°	11 ⁴⁵	Chymotrypsin
(131)	24,5 g	männl.	2:5 0 min.	20°	11 ⁵⁵	1:5.000
			Gerinnungszeiten			i.v. 11 ¹⁰
(130)	wie oben		4:50 min.	37°	11 ⁵⁰	
(131)	wie oben		3:20 min.	37°	12 ⁰⁰	
			Blutungszeit			
(132)	25,5 g	männl.	+	20°	-	Crot. terrificus-
(133)	23,5 g	männl.	+	20°	-	Gift, 1:10.000
						i.v.; verendet nach
						20 Minuten
			Blutungszeit			
(134)	21,5 g	männl.	2:50 min.	20°	12 ⁰⁰	Crot. terrificus-
(135)	18,0 g	männl.	4:50 min.	20°	12 ¹⁰	Gift 1:100.000
			Gerinnungszeiten			i.v. 10 ⁴⁵
(134)	wie oben		2:40 min.	37°	12 ⁰⁰	
(135)	" "		2:50 min.	37°	12 ¹⁰	
			Blutungszeit			
(136)	15,0 g	männl.	1:35 min.	20°	12 ⁰⁰	Naja-tripudians-
			Gerinnungszeit			Gift 1:10.000
(136)	wie oben		3:20 min.	37°	12 ⁰⁵	i.v. 11 ⁴⁵ ; ver-
						endet nach 45
						Minuten

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(137)	16,0 g	männl.	6:30 min.	20°	12 ⁰⁵	Fraktion (koagu-
(138)	17,5 g	männl.	über 6 min.	20°	12 ²⁰	lierender Faktor)
(139)	15,0 g	männl.	9:30 min.	20°	12 ³⁰	von Bothrops-jara-
			Gerinnungszeiten			raca-Gift
(137)	wie oben		über 7 min.	37°	12 ¹⁰	1:100.000
(138)	" "		über 9 min.	37°	12 ²⁵	i.v. 11 ⁴⁵ ; die
(139)	" "		über 9 min.	37°	13 ³⁵	Wunden bluteten noch nach Stunden
(140)	19,5 g	männl.	Blutungszeit über 6 min.	20°	12 ⁴⁰	Koagulierender Faktor von Bothrops
(140)	wie oben		Gerinnungszeit über 7 min.	37°	12 ⁴⁵	jararac-Gift: 1:10.000 i.v. 12 ⁰⁰
(141)	19,0 g	männl.	Blutungszeit +	20°	-	Vipera Russell- Gift 1:10.000 i.v.; verwendet 30 min. später
(142)	18,0 g	männl.	über 5 min.	20°	16 ³⁰	Vipera Russell-
(143)	19,0 g	männl.	über 5 min.	20°	16 ⁴⁰	Gift 1:100.000 i.v. 16 ¹⁰
			Gerinnungszeiten			
(142)	wie oben		4:50 min.	37°	16 ³⁵	
(143)	" "		1:45 min.	37°	16 ⁴⁵	
			Blutungszeit			
(144)	19,5 g	männl.	über 6 min.	20°	17 ²⁵	Vipera Russell-
(145)	18,5 g	männl.	über 6 min.	20°	17 ⁴⁰	Gift 1:50.000 i.v. 17 ⁰⁵
			Gerinnungszeiten			
(144)	wie oben		über 6 min.	37°	17 ³⁵	
(145)	" "		über 7 min.	37°	17 ⁴⁵	
			Blutungszeit			
(146)	22,5 g	männl.	3:20 min.	20°	-	Botropase lokal
(147)	23,9 g	männl.	2:45 min.	20°	-	2 ml/8 ml NaCl

Nr.	Gewicht	Geschl.	Blutungszeit	Temp.	Zeit	Bemerkung
(148)	22,5 g	männl.	über 8 min.	20°	14 ⁰⁰	Botropase i.v.
(149)	28,0 g	männl.	über 8 min.	20°	14 ¹⁰	0,1 ml/10 g Maus: 13 ³⁵ . Starke Ver-
Gerinnungszeiten						
(148)	wie oben		über 5 min.	37°	14 ⁰⁰	giftungserschei-
(149)	" "		über 7 min.	37°	14 ¹⁰	nungen.

Blutungszeit						
(150)	23,5 g	männl.	3:50 min.	20°	15 ⁵⁵	Botropase
(151)	26,5 g	männl.	3:15 min.	20°	16 ⁰⁵	1:5 i.v. 15 ⁴⁰
Gerinnungszeiten						
(150)	wie oben		über 5 min.	37°	15 ⁵⁵	
(151)	" "		über 6 min.	37°	16 ¹⁰	

Nr.	Gewicht	Gerinnung normal	Ergebnis
(152)	20,5 g	a) Blut + CaCl ₂ + NaCl	1:45 min.
		b) Blut + CaCl ₂ + Thrombokinas	0:10 min.
		c) Blut + Thrombin + NaCl	0:07 min.
		d) Fibrinogen + CaCl ₂ + Blut	1:10 min.
(153)	18,0 g	a)	1:45 min.
		b)	0:07 min.
		c)	0:07 min.
		d)	1:20 min.

Gerinnung nach Bothrops-jararaca-Gift (1:10.000)			
i.v. 10 ⁴⁰			
(154)	18,0 g	a)	über 6 min. - 11 ¹⁰
(155)	18,0 g	b)	über 5 min. - 11 ²⁵
(156)	19,5 g	c)	über 5 min. - 11 ³⁰
(157)	18,5 g	d)	0:55 min. - 11 ³⁵

Gerinnung nach Bothrops-jararaca-Gift (1:100.000)			
i.v. 10 ⁴⁵			
(158)	15,5 g	a)	2:15 min. - - 11 ¹⁵
(159)	14,5 g	b)	0:45 min. - 11 ²⁰
(160)	16,0 g	c)	über 5 min. - 11 ³⁰
(161)	16,0 g	c)	1:50 min. - 11 ⁴⁰

Nr.	Gewicht	Gerinnung nach Vipera Russell-Gift: 50.000 i.v.	Ergebnis i.v. 12 ⁵⁵
(162)	14,5 g	a)	über 6 Minuten - 13 ²⁰
(163)	20,5 g	b)	über 6 Minuten - 13 ³⁰
(164)	17,0 g	c)	über 6 Minuten - 13 ⁴⁵
(165)	16,5 g	d)	1:50 min. - 13 ⁵⁰
		Gerinnung nach koagulierendem Faktor von Bothrops-jararaca-Gift: 1:100.00	i.v. 13 ³⁰
(166)	22,5 g	a)	über 6 Minuten - 14 ⁰⁰
(167)	23,0 g	b)	über 6 Minuten - 14 ⁰⁰
(168)	19,5 g	c)	über 6 Minuten - 14 ¹⁰
(169)	21,0 g	d)	0:50 min. - 14 ¹⁵
		Gerinnung nach koagulierendem Faktor von Bothrops-jararaca- Gift: 1:1 Mill.	i.v. 14 ³⁰
(170)	24,0 g	a)	1:10 min. - 14 ⁴⁶
(171)	26,0 g	b)	0:07 min. - 14 ⁵⁰
(172)	25,5 g	c)	0:25 min. - 14 ⁵⁵
(173)	27,0 g	d)	1:30 min. - 15 ⁰⁰
		Gerinnung beim <u>K a n i n c h e n</u> normal	
(1)	3,1 kg	a)	2:05 min.
		b)	0:30 min.
		c)	0:05 min.
		d)	1:40 min.
		Gerinnung nach Thrombin 1:10.000	i.v. 13 ²⁵
		a)	2:25 min. - 13 ³⁵
			1:10 min. - 14 ¹⁰
		b)	0:35 min. - 13 ³⁵
			0:15 min. - 14 ¹⁰
		d)	2:10 min. - 13 ³⁵
			1:10 min. - 14 ¹⁰
		Gerinnung nach Thrombin (5,7 mg/2 ml)	i.v. 10 ⁵⁰
(2)	1,7 kg	verendet 1 min. nach Injektion. Sofortige Punction des Herzens ergab Gerinnselbildung in den Herzkammern.	

Nr. Gewicht Gerinnung nach Bothrops-jararaca- Ergebnis
 Gift 1:1000 (1mg/kg Kaninchen) i.v.

(3)	2,0 kg	a)	2:15 min.
		b)	0:20 min.
	Vor der Injektion	c)	0:08 min.
		d)	1:20 min.
		a)	über 5 Minuten
		b)	über 5 Minuten
	Nach der Injektion	c)	über 5 Minuten
		d)	0:50 min.

Zwar verendete das Kaninchen 1 Minute nach der Injektion, aber die sofortige Punktion des Herzens ergab Blut zur Bestimmung der oben angeführten Gerinnungszeiten.

Gerinnung nach koagulierendem
 Faktor von Bothrops-jararaca-Gift
 1:10.000

i.v. 15⁰⁰

(4)	2,5 kg	a)	2:30 min.
		b)	0:15 min.
	Vor der Injektion	c)	0:08 min.
		d)	1:15 min.
		a)	1:45 min. - 15 ¹⁵
	Nach der Injektion		über 5 Min. - 16 ¹⁵
		b)	0:08 min. - 15 ¹⁵
			über 5 Min. - 16 ¹⁵
		c)	0:08 min. - 15 ¹⁵
			über 5 Min. - 16 ¹⁵
		d)	1:15 min. - 15 ¹⁵
			1:10 min. - 16 ¹⁵

Gerinnung nach Botropase (1ml/kg)

i.v. 12³⁵

(5)	1,9 kg	a)	2:40 min.
	Vor der Injektion	b)	0:20 min.
		c)	0:06 min.
		d)	1:30 min.
		a)	2:20 min. - 12 ⁴⁵
			1:20 min. - 13 ⁰⁵
			1:40 min. - 13 ³⁵
		b)	0:20 min. - 12 ⁴⁵
			0:20 min. - 13 ⁰⁵
	Nach der Injektion		0:50 min. - 13 ³⁵
		c)	0:08 min. - 12 ⁴⁵
			0:05 min. - 13 ⁰⁵
			0:05 min. - 13 ³⁵
		d)	1:10 min. - 12 ⁴⁵
			1:05 min. - 13 ⁰⁵
			0:55 min. - 13 ³⁵

Nr.	Gewicht	Gerinnung nach Botropase (1 ml/kg)	Ergebnis:
(6)	2,0 kg	a.)	2:00 min.
		b.)	0:25 min.
	Vor der Injektion:	c.)	0:05 min.
		d.)	1:15 min.
			<u>i.v. 13⁴⁵</u>
		a.)	1:20 min. - 14 ²⁰
		b.)	0:25 min. - 14 ²⁰
	Nach der Injektion	c.)	0:08 min. - 14 ²⁰
		d.)	1:00 min. - 14 ²⁰
(7)	1,8 kg	a.)	2:15 min.
		b.)	0:30 min.
	Vor der Injektion	c.)	0:05 min.
		d.)	1:00 min.
			<u>i.v. 15⁰⁰</u>
		a.)	2:20 min. - 15 ³⁵
		b.)	0:35 min. - 15 ³⁵
	Nach der Injektion	c.)	0:03 min. - 15 ³⁵
		d.)	1:05 min. - 15 ³⁵
(8)	2,5 kg	a.)	2:30 min.
		b.)	0:15 min.
	Vor der Injektion	c.)	0:08 min.
		d.)	1:20 min.
			<u>i.v. 16⁰⁰</u>
		a.)	2:20 min. - 16 ³⁰
		b.)	0:20 min. - 16 ³⁰
	Nach der Injektion	c.)	0:08 min. - 16 ³⁰
		d.)	1:15 min. - 16 ³⁰

Tabelle 1

Streuung der Blutungszeit der weißen Maus (36 Werte).

$$\text{Formel: } \sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n - 1}}$$

Einzelwerte	d = Abweichung vom Mittelwert	d ²
195	+ 11	121
215	+ 31	961
200	+ 16	256
270	+ 86	7396
130	- 54	2916
125	- 59	3481
190	+ 6	36
120	- 64	4096
160	- 24	576
265	+ 81	6561
165	- 19	361
170	- 14	196
110	- 74	5476
150	- 34	1156
120	- 64	4096
230	+ 46	2116
195	+ 11	121
165	- 19	361
135	- 49	2401
280	+ 96	9216
195	+ 11	121
135	- 49	2401
260	+ 76	5776
215	+ 31	961
170	- 14	196
250	+ 66	4356
155	+ 29	841
125	- 59	3481
110	- 74	5476
285	+ 101	10201
235	+ 51	2601
210	+ 26	676
185	+ 1	1
120	- 64	4096
205	+ 21	441
170	- 14	196

6615 : 36 = 183,7 = 184

Arith. Mittel = 3,04 min.

93721 : 35 = 2677,74

 $\sqrt{2677,74} = 51,8$ $\sigma = 52 \text{ sec.}$

Tabelle 2

Streuung der Gerinnungszeit der weißen Maus (11 Werte)

Einzelwerte	d = Abweichung vom Mittelwert	d ²
250	+ 41	1681
295	+ 86	7396
260	+ 51	2601
210	+ 1	1
160	- 49	2401
165	- 44	1936
165	- 44	1936
200	- 9	81
180	- 29	841
185	- 24	576
230	+ 21	441

2300 : 11 = 209 sec.

19891 : 10 = 1989,1

Arith. Mittel = 3,29 min.

$\sqrt{1989,1} = 44,6$

$\sigma = 44,6$ sec.

=====

LEBENS LAUF

Am 3. Juni 1931 wurde ich als Sohn des verstorbenen Zahnarztes Eugen Redelberger und seiner Ehefrau Margarete geb. Rössert in Schweinfurt am Main geboren. Dort besuchte ich auch die Volksschule und kam nach der 4. Klasse in das humanistische Gymnasium, wo ich 1952 die Reifeprüfung bestand. Anschließend studierte ich in Würzburg Zahnmedizin und approbierte 1957.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Wolfgang Redelberger

